

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Attorney Docket No.: 2503-1074

PATENT

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Romano MONGIORGI
Appl. No.: 10/712,027
Filed: November 14, 2003
For: ODONTOSTOMATOLOGICAL USE OF PLANT
COMPOUNDS BASED ON RHUBARB ROOTS
(SPECIES BELONGING TO THE RHEUM GENUS)
AND SPINACH LEAVES (SPINACIA OLERACEA
L.)

L E T T E R

Assistant Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Date: December 23, 2003

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
ITALY	MI2002 A 002408	November 14, 2002

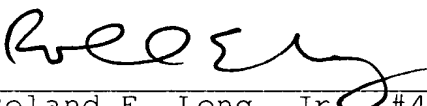
A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 25-0120 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

YOUNG & THOMPSON

By



Roland E. Long, Jr. #41,949
745 South 23rd Street, Suite 200
Arlington, Virginia 22202
(703) 521-2297

REL/psf

Attachment

10941 V

MODULARIO
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. **MI2002 A 002408**



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Roma, li **28 NOV. 2003**

Per IL DIRIGENTE
Paola Giuliano
Dr.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **ABOCA S.p.A.**
Residenza **Sansepolcro (Arezzo)** codice **01704250519**
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**
via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

**"Uso odontostomatologico di fito-complessi a base di radici di
rabarbaro (specie appartenenti al genere Rheum) e foglie di spinaci
(Spinacia oleracea L.)"**

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Mongiorgi Romano** 3) _____
2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Il rappresentante pur informato del contenuto
della circolare n. 423 del 01/03/2001 effettua
il deposito con riserva di lettera di incarico.

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

Doc. 1) **2** ☐ PROV n. pag. **17** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) _____
Doc. 2) **2** ☐ PROV n. tav. **03** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) _____
Doc. 3) **0** ☒ RIS lettera d'incarico, procura o mandato procura generale **XXXXXXXXXXXXXX** _____
Doc. 4) **0** ☐ RIS designazione inventore _____
Doc. 5) **0** ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano _____
Doc. 6) **0** ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione _____
Doc. 7) **0** _____ nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

Centottantotto/51#

COMPILATO IL

14 11 2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bracco Mauro

CONTINUA SI/NO

NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO****MILANO**codice **155**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 002408

Reg. A.

L'anno

DUEMILADUEil giorno **QUATTORDICI**del mese di **NOVEMBRE**

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, e ha(hanno) allegato _____

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO
Il rappresentante pur informato del contenuto
della circolare n. 423 del 01/03/2001 effettua
il deposito con riserva di lettera di incarico.

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2002A 002408

REG. A

DATA DI DEPOSITO

14 NOV. 2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

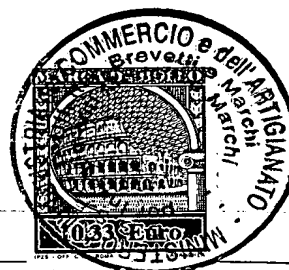
D. TITOLO

"Uso odontostomatologico di fito-complessi a base di radici di rabarbaro
(specie appartenenti al genere *Rheum*) e foglie di spinaci (*Spinacia oleracea*
L.)"

L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni per uso stomatologico contenenti come ingredienti attivi fitocomplessi di Rabarbaro (*genere Rheum*), di *Spinacia oleracea L.*, da soli o in associazione, in miscela con opportuni eccipienti.

M. DISEGNO



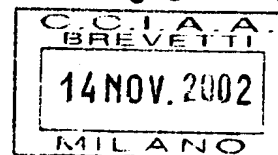
6909 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“USO ODONTOSTOMATOLOGICO DI FITO-COMPLESSI A BASE DI
RADICI DI RABBARO (*specie appartenenti al genere Rheum*) E
FOGLIE DI SPINACI (*SPINACIA OLERACEA L.*)**

a nome : ABOCA S.p.A.

con sede in: Sansepolcro (Arezzo)

MI 2002A 002408



* * *

La presente invenzione concerne l'uso di estratti vegetali non tossici e solubili in acqua per la preparazione di medicinali odontostomatologici. Più in particolare, l'invenzione riguarda l'applicazione di una serie di fitocomplessi con proprietà specifiche nei campi odontoiatrico e dell'igiene dentale. Tali prodotti risultano particolarmente efficaci nel trattamento della ipersensibilità dentinale.

Come è noto la ipersensibilità dentinale è una sintomatologia caratterizzata da "dolore proveniente dalla dentina in risposta a stimoli termici, meccanici (tattili), chimici e osmotici che non trovano giustificazione in patologie o lesioni dentali" [Addy M., *Dental Clinics of North America*, 34, 503-514, 1990]. Tale condizione clinica è causata dalla esposizione della dentina all'ambiente orale. I numerosi studi epidemiologici relativi alla sensibilità dentinale indicano come questa condizione clinica colpisce più del 15% della popolazione di età compresa fra i 20 e i 40 anni con particolare incidenza nel sesso femminile.

Le sedi più colpite dalla ipersensibilità dentinale sono quelle cervico-buccali, soprattutto nei canini e premolari [Absi E.G. et al., *J. Clin. Periodontol.*, 14, 280-284, 1987;- Dowel P., et al. *J. Clin. Periodontol.*, 10,

341-350, 1983; Addy M., *Dental Clinics of North America*, 34, 503-514, 1990].

Qualsiasi trattamento odontoiatrico che comporti la rimozione dello smalto e l'asportazione di dentina (e quindi l'apertura dei tubuli dentinali) porta inevitabilmente anche ad un aumento della sensibilità. Il paziente, quindi, che presenta ipersensibilità dentinale ha contemporaneamente un'area di dentina esposta (priva di smalto e/o di copertura gengivale) con gli orifizi tubulari aperti e nessun tipo di detriti superficiali o "smear layer" (dove con questo termine si intende quello strato di detriti che normalmente ricopre la dentina ed occlude i tubuli con tappi, i cosiddetti "smear plugs") che ostruiscano (anche solo parzialmente) i tubuli dentinali [Gwinnet A.J., *Oper. Dent.*, 3 (Suppl.), 475-481, 1984; Pashley D.H., *Oper. Dent.*, (Suppl.) 13-24, 1984].

Un ruolo di primo piano nel determinare l'insorgenza o la riacutizzazione della sensibilità dentinale è svolto dall'alimentazione. Numerosi alimenti e bevande, infatti, presentano proprietà acide dovute al contenuto di acido citrico, fosforico o maleico. La presenza di questi acidi può facilmente operare una rimozione chimica dello smear layer di superficie aprendo i tubuli dentinali.

Riferiscono sensibilità dentinale circa l'80% dei pazienti sottoposti ad intervento parodontale resettivo; insorge sensibilità dentinale anche durante le procedure operative di detartrasi.

Poiché la presenza di tubuli dentinali aperti rappresenta la condizione particolare che determina l'insorgenza della ipersensibilità dentinale, la terapia più accreditata mira fundamentalmente ad occludere

tali tubuli. Un diverso approccio terapeutico, mirante alla diminuzione della sensibilità recettoriale, consiste nell'aumentare la concentrazione intratubulare di ioni potassio e stronzio (mediante applicazione topica), al fine di rendere meno eccitabili le fibre nervose dentinali.

Le conoscenze attuali indicano come trattamento di elezione quello ambulatoriale, da eseguire direttamente sul o sui denti coinvolti, anche in questo caso con il principale obiettivo di occludere i tubuli dentinali aperti. A seconda del grado di gravità della sintomatologia sono state proposte diverse tecniche e materiali, riconducibili schematicamente a quattro gruppi principali: (1) - Trattamento meccanico della superficie sensibile, allo scopo di ottenere la formazione di un nuovo smear layer; (2) - Applicazione di agenti chimici in grado di occludere i tubuli dentinali o direttamente o per formazione di precipitati insolubili; (3) - Impregnazione con conseguente ostruzione dei tubuli dentinali con adesivi; (4) - Applicazione di materiali restaurativi con eventuale applicazione di dispositivi intraorali a lento rilascio di fluoro. Si tende comunque in questi ultimi tempi a non mettere a contatto con la dentina prodotti con fluoro disponibile, in quanto il fluoro sembra destabilizzare lievemente il reticolo della dentina e agire conseguentemente come concausa non desiderata nella possibile formazione di carie [Mongiorgi R. et al., *Odontostomatologia*, 24, 6, 528-566, 1998].

Relativamente al primo trattamento sopra indicato, la strumentazione della superficie dentinale con coppette al silicone o di gomma, con applicazione di una pasta abrasiva, permette la formazione

di un sottile ed uniforme strato di smear layer che chiude i tubuli. Questo semplice trattamento non è duraturo nel tempo in quanto lo smear layer è solubile in ambiente acido e può pertanto essere facilmente rimosso dallo stesso paziente mediante una errata spazzolatura e/o assunzione di bevande acide. Tale trattamento quindi è utilizzato nei casi lievi e senza alcuna storia anamnesica di sensibilità dentinale.

Il secondo tipo di trattamento ambulatoriale si effettua mediante l'applicazione di sostanze chimiche, nella fattispecie di ossalati (di potassio, di ferro, di alluminio, di ammonio od acido ossalico)[*Mongiorgi R. et al., Boll. Soc. It. Biol.* 67, 403-407, 1991; *Mongiorgi R. et al., Atti 4° Convegno R.S.A.A.F., Bologna, 4, 1991;* *Mongiorgi R. et al., XXIII Congr. Naz. S.I.O.C.M.F., II/283-II288, 1992;* *Prati C. et al., Odontostomatologia, 6, 507509, 1992*] i quali interagiscono con il calcio della apatite dentale formando microcristalli insolubili di ossalato di calcio [*Mongiorgi R. et al., Boll. Soc. It. Sper., 68, 99-103, 1992;* *Mongiorgi R. et al., Archs oral Biol.* 39, suppl. 152S, 1994] sia sulla superficie che all'interno dei tubuli dentinali.

È da sottolineare, tuttavia, che alcuni problemi possono esistere in relazione alla tossicità degli ossalati.

In questo quadro rientra anche l'applicazione diretta di apatite (fosfati di calcio più o meno cristallini) ultramicronizzata come descritta ad esempio nel brevetto italiano No. 1.271.874, in cui le dimensioni dei granuli del prodotto in polvere per il 70% sono al di sotto di 1 μm (0.2 μm).

In US 4.634.589 e in EP 0346957 viene descritto l'uso di apatite



cristallina in particelle di dimensione inferiori a 8 μm con una concentrazione in peso del 15% nel primo caso e con dimensioni comprese fra 1-15 μm associata a potassio e/o stronzio (come ulteriore agente desensibilizzante) nel secondo. Questi ultimi materiali, se capaci di legarsi, possono soltanto creare uno strato occlusivo sulla parete dentinale, senza penetrare nei tubuli.

Come terapia ambulatoriale risulta più valida quella che opera l'impregnazione della dentina con resine adesive (resin impregnation technique). Questa tecnica [Nordenvall K.J. et al., *J. Prosthet. Dent.*, 44, 630-637, 1980] è divenuta molto valida con l'introduzione dei moderni sistemi adesivi dentinali costituiti da resine altamente idrofiliche ed in grado di penetrare all'interno dei tubuli per qualche decina di micron. Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento di impregnazione con resina della superficie dentinale esposta è da considerarsi specifico per i pazienti in cui pochi elementi presentano una ipersensibilità media e grave.

Per quanto riguarda la terapia domiciliare, esistono in commercio numerose paste dentifricie e gel specifici per denti sensibili, i cui principi attivi sono ad esempio il cloruro esaidrato di stronzio, il nitrato di potassio, il citrato di potassio o il fluoruro stannoso, e sono stati proposti anche alcuni collutori e gel parodontali [Prati C. et al., *Recent Advances in Dental Res. In Italy*, Baiesi Ed. 1, 111-117, 1998; Mongiorgi R. et al., *Recent Advances in Dental Res. In Italy*, Baiesi Ed., 1, 125-132, 1998; Prati C. et al., *Recent Advances in Dental Res. In Italy*, Baiesi Ed., 1, 133-141]. I dati forniti dalla letteratura mostrano che molti

dentifrici posseggono una qualche azione desensibilizzante, spesso indipendentemente dal tipo di principio attivo [*Gillam D.G. et al., J. Periodontol., 67, 737-742, 1996*]. Molto spesso, anche gli altri componenti della pasta dentifricia svolgono un ruolo importante, in quanto sono essi stessi in grado di occludere i tubuli dentinali. Inoltre, l'effetto placebo gioca un ruolo da alcuni definito fondamentale.

Oltre ai trattamenti ambulatoriali consolidati sopra riportati e a quelli domiciliari divenuti ormai tradizionali, è stato proposto l'uso (in aggiunta ai materiali apatitici micronizzati e ultramicronizzati già citati) di fosfati di calcio in forma amorfa, sia con lo scopo di remineralizzare i tessuti dentari, sia con quello di ridurre la sensibilità dentinale. US 5.268.167 descrive a tale scopo l'uso di fosfati di calcio amorfi (ACP) o di fluorofosfati di calcio amorfi (ACPF) o di carbonato-fosfati di calcio amorfi (ACCP). Analogamente, WO 94/04460 propone fluorofosfato-carbonato di calcio amorfo (ACCPF) come nuovo composto di particolare interesse per questo scopo. Questi materiali sono perfettamente compatibili, sia biologicamente che strutturalmente, con i tessuti dentali, e sembrano in grado di integrarsi efficacemente e stabilmente con la dentina. Presentano comunque lo svantaggio di essere molto igroscopici il che rende problematico il loro inserimento in gels o paste dentifricie.

Si sono ora trovati fitocomplessi non tossici, solubili in ambiente acquoso, compatibili con i tessuti dentali e in grado di contrastare in maniera efficace e duratura il fenomeno della sensibilità dentinale, occludendo e cementando i tubuli in profondità, ed esplicando un'azione

desensibilizzante che resiste anche all'attacco di agenti chimicamente aggressivi presenti nell'ambiente orale, come bevande ed alimenti acidi.

I fitocomplessi secondo l'invenzione sono ottenibili da speci di Rabarbaro (*genere Rheum*), in particolare da radici di rabarbaro e da *Spinacia oleracea L.*, in particolare da foglie, da soli o in associazione.

La presente invenzione riguarda pertanto sia composizioni farmaceutiche contenenti tali fitocomplessi sia il loro uso per la preparazione di medicamenti per il trattamento dell'ipersensibilità dentinale.

Con il termine " fitocomplesso" si intende un qualsiasi prodotto fitoterapico ottenibile dal materiale vegetale mediante uno o più processi di trasformazione quali macinazione, estrazione, concentrazione, infusione, liofilizzazione, centrifugazione, filtrazione e, in generale, di qualunque processo atto a concentrare e/o purificare e/o estrarre dalla droga vegetale gli ingredienti attivi e/o a renderla adatta alla somministrazione in una forma galenica, farmaceutica o cosmetica.

Tali tecniche sono ben note e diffusamente impiegate nel settore delle piante medicinali.

Preferibilmente, i fitocomplessi di rabarbaro e spinacio sono ottenuti per estrazione rispettivamente delle radici e delle foglie con acqua o con soluzioni alcoliche o idroalcoliche. Oltre agli estratti liquidi, possono essere impiegati estratti molli o secchi.

Secondo un metodo preferito di preparazione dei fitocomplessi, la radice di rabarbaro e le foglie di spinaci allo stato fresco o secco (umidità inferiore al 12%) vengono selezionate e tagliate ad una granulometria idonea

per essere sottoposte al processo di estrazione.

La droga opportunamente tagliata viene quindi inserita in cestelli forati e caricata negli estrattori, contenitori di acciaio inossidabile all'interno dei quali viene fatto circolare il solvente. Il rapporto droga/solvente varia in funzione dello stato di partenza della droga (fresca o secca) ed oscilla tra 1:11-15 nel caso di droga secca e 1:3-6.

Il processo di estrazione avviene ad una temperatura compresa tra 40-60°C ed ha tipicamente una durata di 6 ore.

L'estratto ottenuto viene filtrato, quindi ridotto di volume sotto vuoto fino all'ottenimento di un concentrato con residuo secco compreso tra 10-30% p/p.

L'estratto concentrato viene essiccato, preferibilmente tramite liofilizzazione.

Durante la fase di congelamento la temperatura del prodotto viene portata -40÷45°C molto rapidamente per favorire una cristallizzazione fine. La formazione di cristalli minuti evita che si creino delle demiscelazioni all'interno del fluido e influenza positivamente la struttura finale del liofilizzato e la sua eventuale reidratazione al momento dell'utilizzo.

Nell'estratto liofilizzato si trovano concentrati i principi attivi della pianta di origine in forma non purificata cioè assieme ad altri componenti solubili nella soluzione estrattiva.

Gli estratti liofilizzati così ottenuti presentano il seguente contenuto in elementi caratterizzanti:

(Rabarbaro radice estratto liofilizzato)

Contenuto in potassio: minimo 2%



Contenuto in acidi totali calcolati come acido malico: minimo 4%.

(Spinaci foglia estratto liofilizzato):

Contenuto in potassio: minimo 15%

Contenuto in acidi totali calcolati come acido malico: minimo 1%.

Le caratteristiche strutturali (cristallinità o meno) dei fitocomplessi sopra descritti sono mostrate dai diffrattogrammi di seguito riportati nelle Figure 1 e 2.

La liofilizzazione è vantaggiosa in quanto permette di eliminare le grosse molecole proteiche presenti che altrimenti, come dimostrato da Pashley et al. [*Archs. Oral Biol. Vol. 29, n°9, pp.725-728, 1984*], potrebbero aumentare la sensibilità per fenomeni di tipo osmotico.

È inoltre possibile ottenere una polvere fine di concentrazione in principi attivi voluta, strutturalmente amorfa o parzialmente cristallina, solubile e compatibile con i tessuti dentali.

Grazie alle caratteristiche del prodotto nel suo complesso, che reagisce con il calcio apatitico per dare sali di calcio insolubili, si ottiene facilmente sia il parziale riempimento meccanico dei tubuli (che sono facilmente raggiunti) dovuto ai sali che si formano e cristallizzano in loco, sia uno strato microcristallino generalizzato su tutta la superficie dentinale, con conseguente eliminazione o drastica riduzione della ipersensibilità dentinale.

Le composizioni per uso odontostomatologico dell'invenzione contengono i fitocomplessi sopra descritti, assieme ad eventuali ulteriori ingredienti ed eccipienti del tipo normalmente utilizzato in preparati per il cavo orale (ad esempio fluoruro di sodio), o altri fitocomplessi

utilizzati per l'aromatizzazione e/o per l'arricchimento in potassio della formulazione, purché non contenenti ioni calcio. Le composizioni, che sono preferibilmente in forma di pasta, gel, collutorio, soluzione spray, caramella, gomma masticabile, crema o polvere da utilizzarsi in loco, contengono, di preferenza, dallo 0,5 al 50% in peso di fitocomplessi di Rabarbaro, di Spinacio o, preferibilmente, di una miscela dei due. Le composizioni dell'invenzione sono utilizzabili con vantaggio per la protezione delle dentina, per la terapia dell'ipersensibilità dentinale, per la chiusura dei tubuli dentinali o la riduzione del loro diametro funzionale, per la protezione dei monconi protesici e per uso come base e sottofondi per cementi per otturazione endodontiche, per cementi ortodontici e sigillanti per smalto e dentina.

L'invenzione è illustrata in maggior dettaglio nei seguenti esempi.

ESEMPIO 1

Pasta dentifricia:

Composizione: $\text{Al}(\text{OH})_3$ [35g.], $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3$ [2g.], Carbossimetilcellulosa sale sodico [2g.], Fitocomplessi di rabarbaro [15g.], glicerina [13g.], sorbitolo [13g.], acqua deionizzata con parabeni [q.b. a 100g.].

ESEMPIO 2

Gel:

Il gel ottenuto deriva dall'unione a caldo di PEG 400 e PEG 4000, nelle proporzione 55:45. In 100 grammi di questo gel sono presenti 20 grammi di Fitocomplesso di Spinacio.

ESEMPIO 3

Soluzione:

E stata ottenuta una soluzione acquosa (con acqua deionizzata e parabeni) contenente il 25% di una miscela 1:1 di Fitocomplessi di spinacio e rabarbaro.

ESEMPIO 4

Prove di permeabilità dentinale

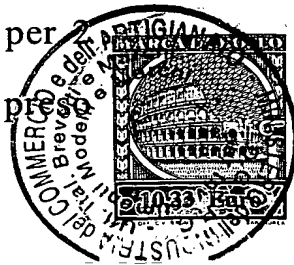
L'efficacia dei fitocomplessi secondo l'invenzione nel trattamento dell'ipersensibilità dentinale è stata valutata in termini di riduzione della conduttanza idraulica all'interno dei tubuli dentinali, secondo un ben codificato protocollo [*Pashley, 1990, già citato*] in accordo con la letteratura internazionale. Per eseguire tale test sono stati utilizzati molari umani sani, estratti per motivi ortodontici da soggetti giovani. Ciascun dente è stato opportunamente separato dalla radice e sezionato ad ottenere un segmento di corona privato dello smalto occlusale e, dopo aver rimosso il tessuto pulpare, è stato fissato con un adesivo su un supporto di plexiglas con la superficie piana di dentina occlusale rivolta verso l'alto. Lo spessore del supporto era attraversato da un segmento tubulare in acciaio che emergeva all'interno della camera pulpare per il collegamento idraulico, al di sotto del piano del supporto in plexiglas, con il sistema di rilevamento della conduttanza idraulica. Quest'ultimo era realizzato con un semplice dispositivo idrodinamico costituito da una serie di capillari riempiti di acqua deionizzata e collegati attraverso il segmento tubulare in acciaio alla camera pulpare. Il passaggio dell'acqua dalla camera pulpare alla superficie occlusale attraverso la dentina veniva evidenziato dallo spostamento di una bolla d'aria in un

microcapillare graduato posto nel sistema idrodinamico. Le prove riportate nel seguito sono state eseguite, con il dispositivo descritto, dopo un attento lavaggio della superficie di dentina occlusale sulla quale venivano aggiunti di volta in volta i principi attivi in prova. Alla pasta e al gel secondo la composizione descritta nei precedenti esempi sono stati mescolati i vari principi attivi in prova, secondo il seguente schema:

- 1 – bianco 1, costituito dal solo veicolo in pasta;
- 2 – bianco 2, costituito dal solo veicolo in gel;
- 3 – pasta + estratto di rabarbaro al 20%;
- 4 – pasta + estratto di spinacio al 20%;
- 5 – gel + estratto di rabarbaro al 20%;
- 6 – gel + estratto spinacio al 20%;
- 7 – soluzione al 25% in peso di estratto rabarbaro senza veicolo;
- 8 – soluzione al 25% in peso di estratto di spinacio senza veicolo;
- 9 - pasta + estratto di rabarbaro (20%) + estratto di spinacio (20%);
- 10 – gel + estratto di rabarbaro (20%) + estratto di spinacio (20%).

Per ogni prova sono stati eseguiti i seguenti passaggi:

- Formazione di un smear layer per strofinamento su carta abrasiva sotto pressione manuale, seguito da lavaggio con acqua deionizzata;
- Applicazione di EDTA (acido etilendiammino-tetraacetico, Sigma, St. Luois, USA) 0,5M a pH 7,4 per 5 minuti. La permeabilità è stata misurata dopo aver lasciato riposare per 2 minuti e aver lavato il campione. Il valore ottenuto è stato per



come riferimento per le successive prove, associandolo ad una permeabilità del 100%.

- Trattamento con i bianchi e con soluzione, paste e gel contenenti i fitocomplessi nelle diverse composizioni, pennellando il dente per 3 minuti: tale tempo è stato scelto in relazione alla durata corretta dello spazzolamento nelle normali operazione di lavaggio dei denti. Il dente è stato pennellato e non spazzolato ad evitare la formazione di uno smear layer da spazzolamento, che renderebbe difficile valutare l'efficacia del prodotto.
- Mordenzatura con acido ortofosforico al 37% in peso (Merck, Darmstadt) per 1 minuto e mezzo e risciacquo. Si è valutata la permeabilità dopo aver atteso un minuto.

Le prove di permeabilità sono state eseguite per sette volte (ognuna delle quali ha comportato 4 misure) per ogni tempo stabilito dopo trattamento con ogni singolo preparato e ripetendo ognuno dei passaggi sopra elencati.

I risultati ottenuti (media finale) sono presentati nella Tabella per tutti i passaggi della sperimentazione, mentre il comportamento dei fitocomplessi base nei confronti del bianco, del composto di riferimento e dell'attacco acido (dati relativi alla misurazione a 3 min. dopo applicazione del prodotto e 1,5 min. dopo trattamento acido, con acido fosforico), è riportato nell'istogramma di Fig. 3.

Vedi (Fig. 3)

T A B E L L A – valori sperimentali di permeabilità dentinale. Ogni

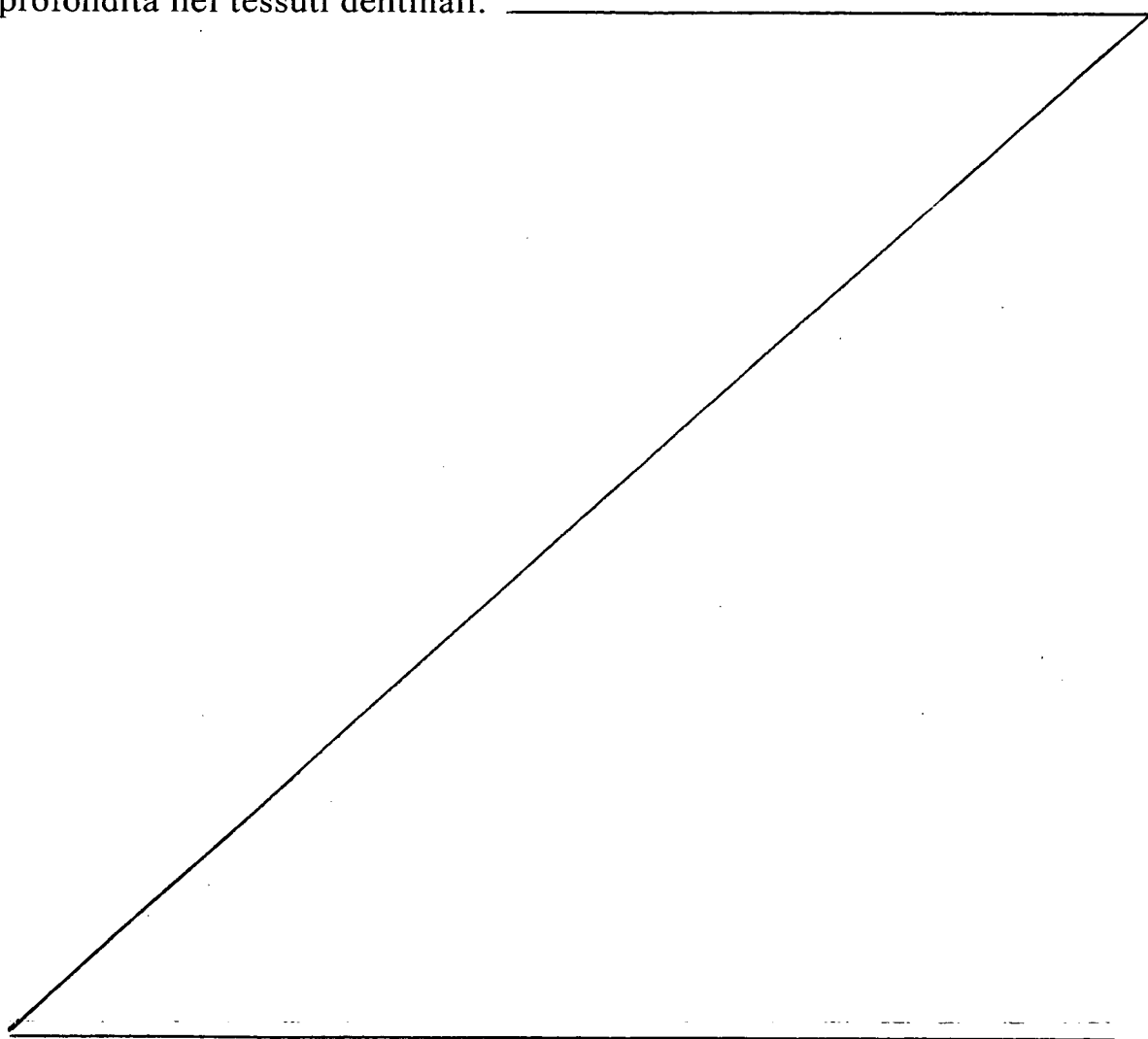
valore è in % in riferimento all'EDTA, che esprime il 100% di permeabilità. Nelle paste e nei gel il fitocomplesso è presente al 20% e nelle soluzioni al 25%. La pasta base ha la medesima composizione di quella utilizzata per il confronto sperimentale contenente il 5% di Ossalato di Potassio della Merck.

	Dopo formazione di Smear Layer	Trattamento con EDTA	Dopo applicazione prodotto 3 min.	Dopo trattamento acido per 1,5 min.
Bianco pasta	84.3	100	91.6	118.4
Bianco gel	85.4	100	98.8	127.2
Pasta di riferimento Ossalato di K Merck 5%	82.7	100	72.7	68.3
Fito/ Rabarbaro	85.3	100	69.7	69.5
Fito/Spinaci	83.6	100	61.6	68.9

Dall'esame della Tabella che precede, si possono trarre le seguenti conclusioni ben evidenti anche dall'istogramma: con i bianchi (pasta e gel secondo le formulazioni indicate negli esempi sopra riportati e base dei dentifrici commerciali) non si ha alcun riscontro positivo e la dentina rimane pertanto molto permeabile, oltre che particolarmente suscettibile all'attacco acido. Infatti, dopo trattamento con H_3PO_4 si hanno valori di permeabilità superiori al 100% (cfr.istogramma).

Con l'uso dell'Ossalato di Potassio Merck (5%) la permeabilità dentinale si riduce notevolmente, tanto che dal 100% di permeabilità dopo trattamento con EDTA si passa al 72,7%, per migliorare ulteriormente fino al 68,3% dopo attacco acido. Nemmeno l'attacco acido in questo caso produce alcun apprezzabile effetto negativo e questo è dovuto all'azione dell'ossalato di potassio che chelando il calcio della dentina produce un precipitato di ossalato di calcio insolubile all'acido che occlude parzialmente o totalmente i tubuli dentinali. Malgrado questi effetti positivi, l'efficacia di questo possibile trattamento è annullata dalla tossicità del prodotto sintetico.

Gli estratti di rabarbaro e di spinacio riducono la permeabilità dentinale in modo evidente e in maniera simile al prodotto di riferimento. Anche l'attacco acido non modifica l'efficacia di tale trattamento in quanto gli acidi bicarbossilici presenti in questi vegetali, al contatto con la dentina, formano sali insolubili. Ciò indica come questi estratti vegetali siano validamente proponibili come materiali biocompatibili (in quanto di uso comune nell'industria alimentare) molto attivi nel ridurre in maniera prolungata la conduttanza idraulica all'interno dei tubuli dentinali e in grado di integrarsi stabilmente e in profondità nei tessuti dentinali.

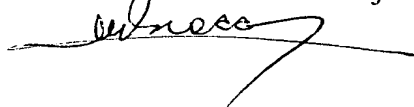


RIVENDICAZIONI

1. Composizioni per uso stomatologico contenenti come ingredienti attivi fitocomplessi di Rabarbaro (*genere Rheum*), di *Spinacia oleracea L.*, da soli o in associazione, in miscela con opportuni eccipienti.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui i fitocomplessi sono in forma di estratti liquidi, molli o secchi.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui i fitocomplessi sono ottenuti per estrazione idro-alcolica da radici di rabarbaro.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui i fitocomplessi sono ottenuti per estrazione idro-alcolica di foglie di *Spinacia oleracea L.*
5. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 4 in forma di pasta, gel, collutorio, soluzione spray, caramella, gomma masticabile, soluzione o polvere.
6. Uso di fitocomplessi di Rabarbaro (*genere Rheum*) e di *Spinacia oleracea L.*, da soli o in associazione, per la preparazione di medicinali per il trattamento dell'ipersensibilità dentinale.

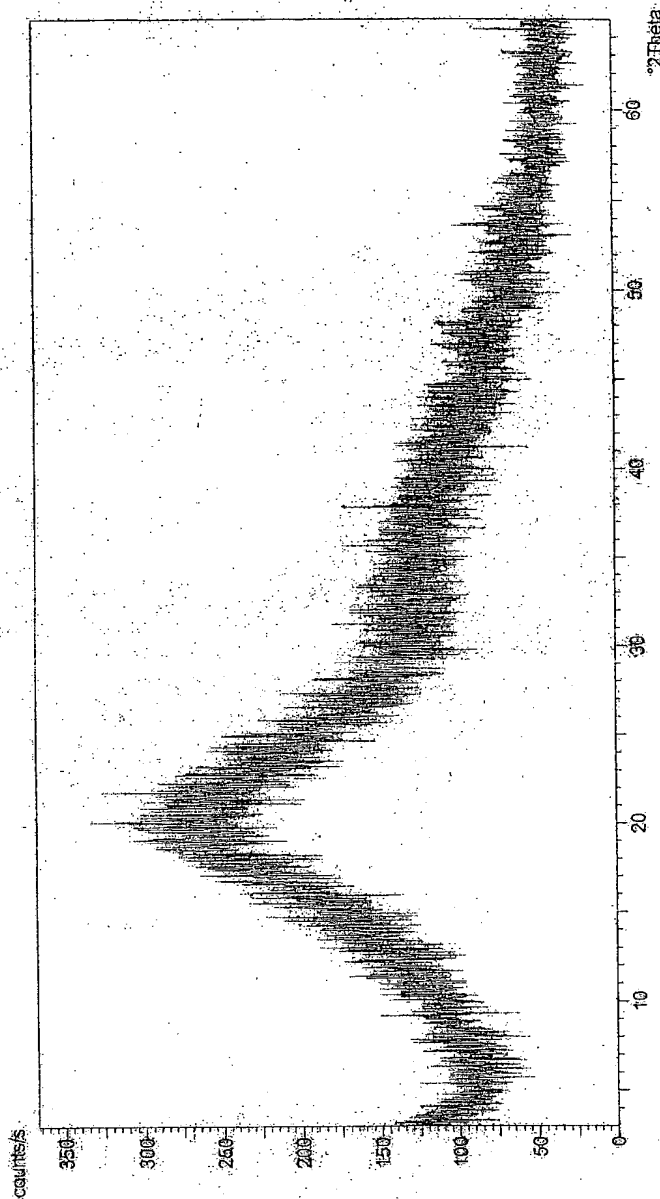
Milano, 14 novembre 2002

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



MI 2002A 002408

Figura 1

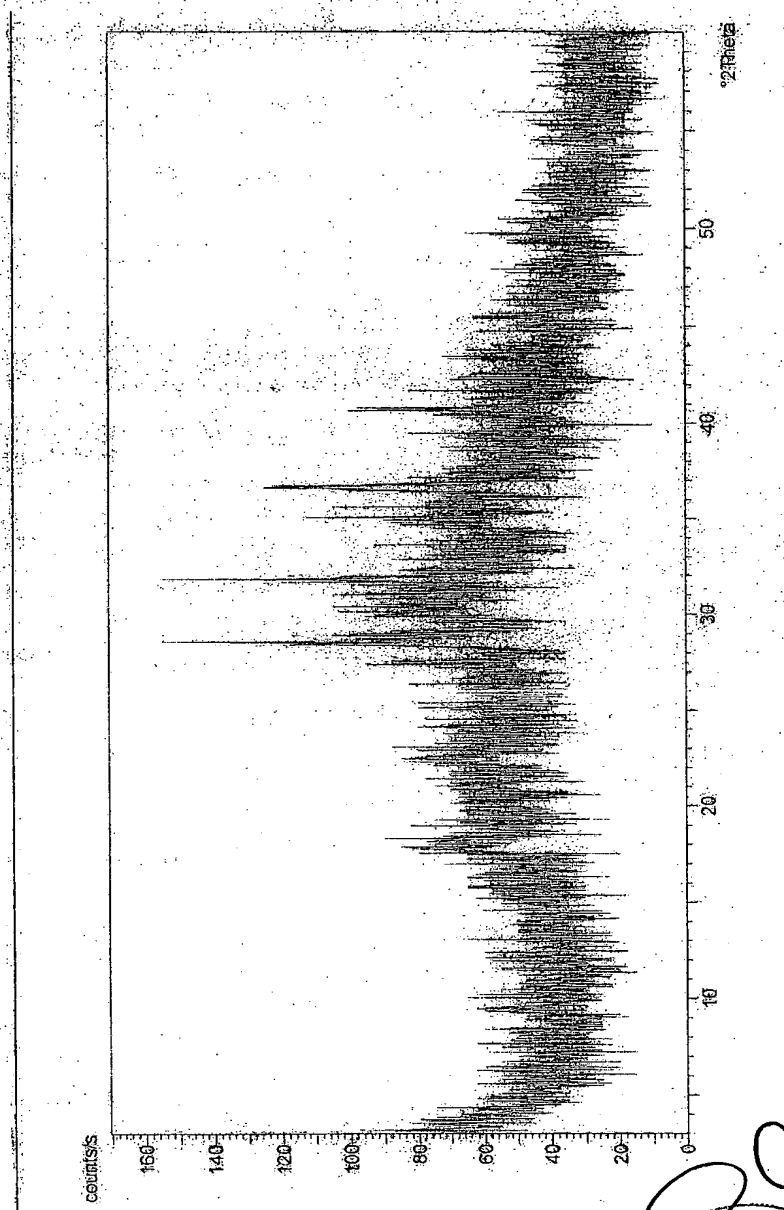


Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



MI 2002A 002408

Figura 2

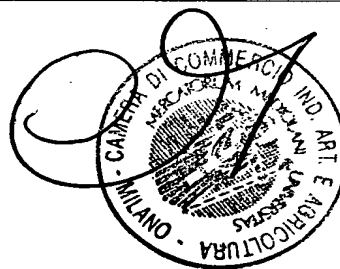
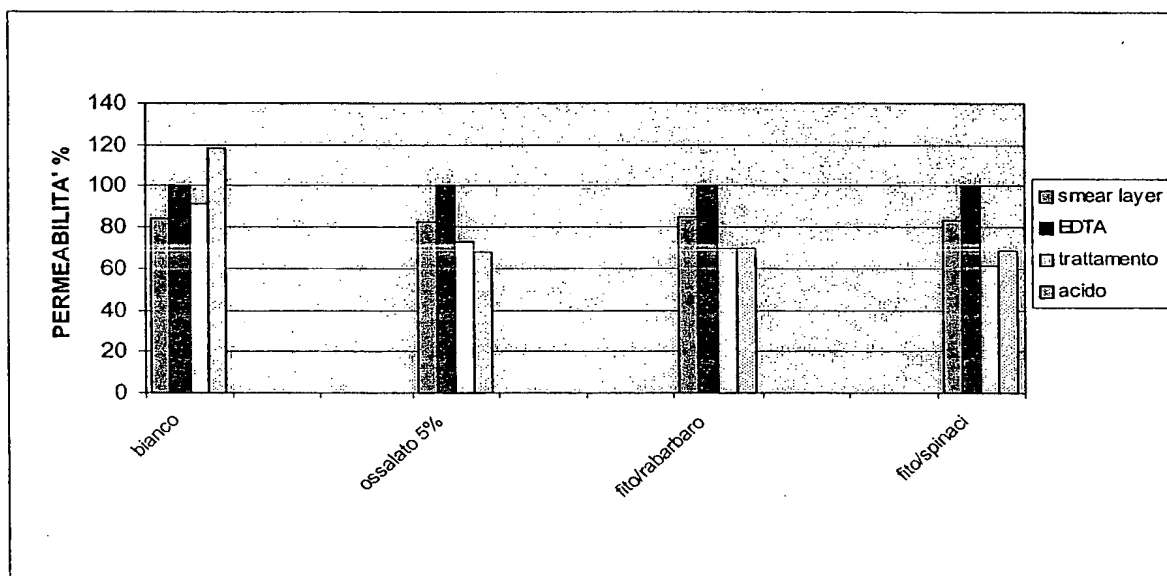


Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



MI 2002A 002408

Fig. 3 – Istogramma comparativo relativamente ai valori di permeabilità dentinale dopo trattamento con i prodotti della presente invenzione , il bianco (gel di carbossimetilcellulosa sale sodico) e un pasta contenente ossalato di potassi al 5%.



Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.